In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



LE RISQUE MEDICAMENTEUX EN PEDIATRIE

S. KERMANI 2011

1 INTRODUCTION

L'enfant n'est pas un « adulte en miniature » et, de plus, certaines maladies sont spécifiques de l'enfant. Le métabolisme de l'enfant diffère de celui de l'adulte. Les enfants présentent des particularités physiologiques qui varient au cous de leur croissance. De plus la vitesse de maturation des organes et des fonctions ne sont pas synchrones les unes par rapport aux autres.

Les modifications physiologiques que subit l'enfant modifient considérablement le devenir de nombreux médicaments dans l'organisme. Elles rendent nécessaires l'adaptation des drogues en fonction de l'âge.

2 CARACTERISTIQUES DU DEVENIR DES MEDICAMENTS CHEZ L'ENFANT

Les modifications physiologiques portent sur toutes les grandes étapes du devenir du médicament dans l'organisme : -résorption – distribution-métabolisme-élimination.

2.1. Résorption

La résorption des médicaments peut se faire par l'une de quatre voies :-digestive- cutanée-intramusculaire-intraveineuse.(accessoirement per nasale)

- ***La voie digestive***
  Comparativement à l'adulte la résorption est, en général, diminuée par voie orale, peu modifiée par voie rectale.
- ***La voie cutanée :*** elle est très augmentée chez le nouveau né et le prématuré. La barrière cutanée est très perméable aussi bien aux drogues qu'aux agents pathogènes.
- ***La voie intramusculaire :*** elle est très aléatoire par rapport à l'adulte ; elle dépend du flux sanguin des masses musculaires. Ces masses musculaires sont faibles chez le nouveau né limitant ainsi le recours à cette voie d'administration.
- ***La voie intraveineuse :*** elle est comparable à celle de l'adulte. Cependant du fait des petits volumes à manipuler il y a risque d'erreur d'utilisation

2.2 La distribution :

Elle est fonction-de la composition des compartiments hydriques de l'organisme-du débit Sanguin-de la liaison aux protéines.

2.2.1. Le compartiment hydrique : le volume de distribution (rapporté au poids) de Certains médicaments est plus grand chez le nouveau –né et le nourrisson .Ceci Explique la nécessité dans de nombreux cas d'administrer des doses de charge Plus que chez l'adulte.

Compartiments hydriques de l'organisme :

	Eau totale ml/Kg	Liquideextra-cell. ml/Kg
Prématuré	860	-
Nouveau né à terme	760	440
1 an	600	250
Adulte	620	167

2.2.2. La liaison aux protéines : la concentration en protéines, et, surtout la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques sont réduites en période néonatale. Ce qui risque une augmentation des radicaux libres. De plus cette réduction de la liaison aux protéines plasmatiques incite à la prudence lors de la prescription de drogues exposant au risque d'ictère par déplacement de la bilirubine liée à L'albumine (drogues luxantes).

Drogues en compétition avec la bilirubine

Caféine
Diazépam
Tolbutamine
Gantrisine
Furosémide
Oxaciline
Gentamycine
Digoxine
Sulfamides

2.3 Métabolisme :

Les médicaments sont transformés au niveau hépatique en métabolites hydrosolubles d'élimination plus faciles et moins toxiques. Le métabolisme hépatique se caractérise par une Immaturité portant : sur la captation au niveau du pôle supérieur de l'hépatocyte qui dépend de la ligandine ou protéine Y dont la concentration est réduite chez le nouveau né pendant les deux premières semaines de vie. L'immaturité porte sur les réactions d'oxydation, de réduction d'hydrolyse, de glucuro conjugaison d'acétylation et de méthylation.

Cette immaturité réduit la clearance et la vitesse d'élimination de nombreux médicaments (caféine, paracétamol , hydantoÏne, atropine......)

2.4. Elimination rénale :

Il existe une immaturité rénale physiologique chez le nouveau né et le nourrisson.

La filtration glomérulaire réduite les premiers mois de la vie se rapproche de celle de l'adulte vers l'âge de un an. Cette immaturité rénale peut contribuer à l'accroissement de la demi vie des médicaments les premiers jours de vie et implique un espacement des prises pour certains médicaments (aminoglycosides –céphalosporines furosémide.....)

Fonction rénale selon l'âge

	Filtration glomérulaire ml/min
Nouveau né prématuré (30 sem.)	14 + - 2
Nouveau né à terme	20 + - 2
15 Jours	38 + - 8
6 mois – 1 an	74 + - 14
1 - 3 ans	96 + - 22
Adulte	118 + - 18

3. PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE EN PEDIATRIE

3.1 Mode d'administration

Pour mettre à la disposition des enfants des médicaments, il faut s'assurer de leur efficacité, de leur sécurité. Leur mode d'administration doit se faire avec une forme galénique adaptée à l'âge pour permettre une adaptation simple et sure.

➢ Certaines voies d'administration peuvent s'avérer dangereuses :

- ***Les comprimés*** présentent un risque de fausse route chez les enfants de moins de six ans
- ***La voie intramusculaire*** est très mal tolérée par les enfants car leur masse musculaire est peu développée et peut avoir des conséquences cliniques sévères.
- ***La voie veineuse*** pose des problèmes d'ordre technique : difficultés de voies d'abord petits volumes à injecter, d'où risque d'erreurs de dilution
- ***La voie cutanée*** peut également avoir des conséquences cliniques sévères : application d'une grande quantité sur une grande surface cutanée (corticoïdes, produits iodés...)

3.2 Principes généraux de prescription médicamenteuse

La délivrance d'une ordonnance médicale doit respecter les principes suivants :

- Ecriture lisible
- Identification du patient (nom, prénom âge)
- Date de prescription
- Nom et qualité du médecin prescripteur
- Durée du traitement
- Posologie calculée en fonction du poids
- Nombre de prise Journalière
- Eviter les injections à titre ambulatoire
- Utiliser les médicaments les plus courants
- Privilégier les suspensions orales et les suppositoires
- Ne pas hésiter a vérifier une posologie et les effets indésirables et / ou les contre indications

4. RISQUE MEDICAMENTEUX PENDANT LA GROSSESSE

La prise de médicaments et de drogues par la femme enceinte ou allaitante suscite parfois de vives inquiétudes. Dans la plupart des cas l'inquiétude est largement majorée par rapport au risque réel. Le risque « zéro » n'existe pas, et la loi du « tout ou rien » ne repose que sur l'expérimentation animale.

Les risques encourus varient avec la période d'exposition : embryonnaire –fœtale – néonatale- période d'allaitement.

4.1. Période embryonnaire :

Cette période correspond à la période de l'organogénèse (qui va chez l'homme du 13ème au 56ème jour après la conception) . L'organogénèse se déroule selon un calendrier chronologique bien précis. C'est au cours de cette période que les risques malformatifs(ou tératogènes) sont les plus importants.

La survenue d'une malformation dépend de l'interférence de plusieurs facteurs : *la nature de l'agent responsable, la facilité d'accès de l'agent au niveau embryonnaire, la durée d'exposition et la posologie, les particularités génétiques.*

4.2. Période fœtale :

Elle commence à la fin du deuxième mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement. La morphogénèse est pratiquement terminée et l'on observe au cours de cette période ***des phénomènes de croissance , de maturation histologiques et enzymatiques des organes*** (système nerveux central, rein, organes génitaux……) . L'exposition à un agent exogène au cours de cette période, peut éventuellement altérer ces différents phénomènes.

4.3. Période néonatale :

Elle s'étend de la naissance au 28ème jour. Elle est marquée par ***une adaptation essentiellement cardio-respiratoire et des modifications rapides des sécrétions hormonales.***

Après la naissance, le nouveau né va devoir éliminer seule une molécule présente dans son organisme. Les signes observés chez les nouveaux nés de mère exposée peuvent être :

- -signes d'imprégnation ou de sevrage aux psychotropes et anti épileptiques
- -hémorragies néonatales : anti vit K , phénobarbital ,phénytoïne, acide valproïque.
- -hypoglycémie de la première semaine de vie :ac .valproïque, béta bloquants.
- -sévérité potentielle de troubles néonataux lors d'administration de thérapeutique à la mère pendant le travail (anesthésie générale …..)

4.4. MEDICAMENTS AU COURS DE L'ALLAITEMENT

La plupart des médicaments administrés à la mère au cours de l'allaitement passeront dans le lait maternel. Les quantités sont généralement modestes excédent rarement 1% de la dose reçue dans la journée ,mais, la possibilité d'un effet toxique doit cependant être présente dans l'esprit de tout pédiatre.

Le retentissement, sur le nouveau-né, est fonction de trois paramètres : ***la mère, le passage du médicament du plasma maternel vers le lait, -le nouveau né.***

La prescription d'un médicament à une mère doit prendre en considération les remarques suivantes :

- demander si la femme allaite .
- une drogue de substitution est – elle possible ? Il faut recourir à un médicament dont les effets indésirables n'existent pas et qui agit de la même façon.
- Adapter la prise médicamenteuse de la mère en fonction des horaires de tétée :
  - soit juste après la tétée,ce qui diminuerait la concentration lactée à la tétée suivante pour les drogues à demi vie courte
  - soit pendant le sommeil du bébé.
- avoir le plus souvent recours aux documents de référence pour connaitre les effets toxiques.

5. RISQUES DES PRINCIPAUX MEDICAMENTS

- ***ANTIBIOTIQUES*** : allergie, toxicité, sélection microbienne

  . béta lactamines : allergie
  . macrolides : douleurs abdominales
  . aminosides : néphro-toxicité
  . synergistines : douleurs abdominales
  . sulfamides : allergie sd.de Lyell
  . chloramphénicol : aplasie médullaire
  . antituberculeux : rifampicine (anémie hémolytique, purpura thrombopénique)
  : rifinah (hépatite) streptomycine (surdité)
  : pyrazinamide (arthralgies) éthambutol (névrite rétrobulbaire)

- ***CORTICOIDES :***
  - ralentissement de la croissance
  - sdd. Cuhingoïde
  - accidents digestifs (hémorragie...ulcère)
  - ostéoporose
  - hyperglycémie
  - troubles neuro psychiques (excitabilité , insomnie
  - insuffisance surrénalienne aigüe si arrêt brutal d'un traitement prolongé
  - infection :rôle favorisant
- ***ANTIPYRETIQUES :***
- **ACIDE ACETYLSALICYLIQUE**

  Allergie, saignements , coma par intoxication aigüe, sd de Reye

  PARACETAMOL : insuffisance hépatocellulaire
- **ANTICONVULSIVANTS :**
  - Phénobarbital : somnolence, excitation psychomotrice, hypocalcémie , rachitisme
  - Diazépam : vertiges , ébriétés ,dépression respiratoire
  - Acide valproïque :hépatite, pancréatite (exceptionnellement)